

Figure 2. Planned phase III trial for locally advanced NSCLC (revised JCOG-MF trial).

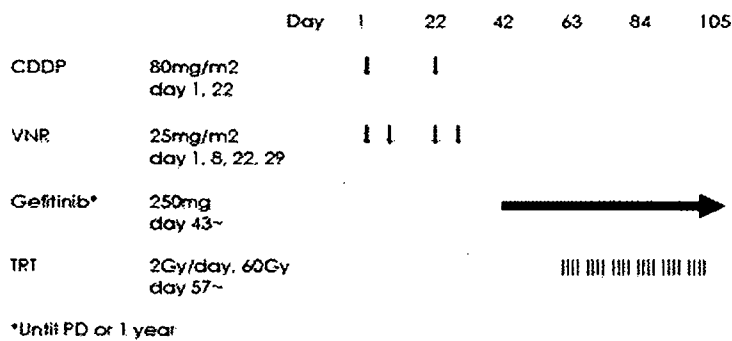


Figure 3. Safety and efficacy trial of CDDP/VNR followed by gefitinib and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable locally advanced NSCLC (JCOG0402).

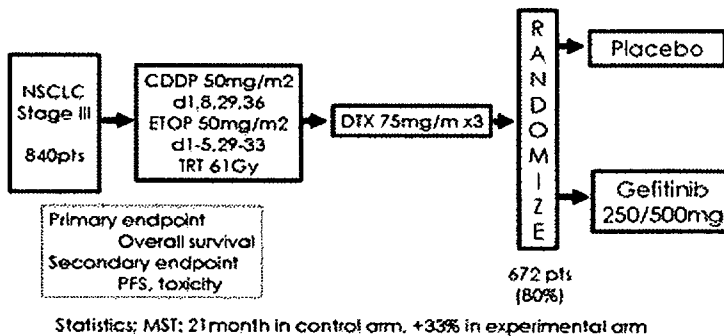


Figure 4. S0023.

する抗体である cetuximab を放射線治療と併用することにより、MST を 29.3 月から 49.0 月へ、3 年生存率を 45% から 55% へ改善することが報告されている。¹³ したがって、放射線治療と EGFR チロシンキナーゼ阻害剤は局所進行非小細胞肺がんの治療成績を改善するものと期待される。

ゲフィチニブと胸部放射線治療の併用療法については、オーストラリアでカルボプラチン、パクリタキセル

と同時胸部放射線治療にゲフィチニブを併用する第 I 相試験が実施されている。この試験では 15 例の非小細胞肺がんを対象にゲフィチニブ 250 mg と胸部放射線治療 60 Gy にカルボプラチン AUC2 とパクリタキセルを週 1 回併用するスケジュールで、パクリタキセルを 45 mg/m² まで増量しているが問題となる毒性は認めていない。奏効率は 91% で無増悪生存期間中央値は 19.7 月と報告されている。¹⁴ また、シカゴ大学で実施されたゲフィチニ

ブと同じ経口の EGFR 阻害薬であるエルロチニブとシスプラチン+エトポシドもしくはカルボプラチン+パクリタキセルによる化学放射線治療のランダム化第 I 相試験では、毒性の増強を認めず 150 mg のエルロチニブが併用可能と報告されている。¹⁵ 海外の報告では、EGFR 阻害薬と胸部放射線治療の併用による毒性増強は報告されていない。

局所進行非小細胞肺癌に対するシスプラチン、ビンORELビンによる化学療法後のゲフィチニブと同時胸部放射線治療の安全性有効性確認試験 (JCOG 0402)

JCOG 肺がん内科グループでは、ゲフィチニブ併用の意義を検証する放射線化学療法第 III 相試験を念頭に置き、シスプラチン+ビンORELビンによる化学療法後にイレッサと放射線治療を同時併用する臨床試験 (JCOG 0402MF) が進行中である (Figure 2, 3)。当初はシスプラチン+ビンORELビンと同時胸部放射線治療にゲフィチニブを同時に併用する治療法が検討されたが、ゲフィチニブによる肺障害が社会問題化したこと、ビンORELビンとゲフィチニブの併用による重篤な血液毒性が発現することが報告されたことより、シスプラチン+ビンORELビンによる導入化学療法後にゲフィチニブと胸部放射線治療を同時併用する治療法に変更された。この試験の目的は、安全性および有効性を確認することであり、primary endpoint は安全性 (Grade 2 以上の肺臓炎を認めずにプロトコル治療を完遂できた割合)、secondary endpoints は、1 年生存率、奏効率、全生存期間、無増悪生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合とした。「Grade 2 以上の肺臓炎を認めずにプロトコル治療を完遂できた症例の割合」の期待値を 75% とし、閾値を 55%、 $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.1$ として症例数を設定すると 37 例が必要となる。治療を開始した 37 例中 25 例以上が Grade 2 以上の肺臓炎を認めずに治療を完遂した場合に、本治療は実施可能と判断される。本試験では安全性を可能な限り担保する目的で、対象症例と参加施設に関して、段階的に拡大していく試験デザインを採用した。当初の症例は比較的照射野の狭い症例に限定し、実施施設も国立がんセンター中央病院および東病院に限定することとし (第一段階)。ある程度の安全性が確認された時点で、対象症例および参加施設を拡大する (第二段階)。2006 年 1 月より第二段階の症例登録が開始されている。

S0023 試験

SWOG ではシスプラチン+エトポシドと同時胸部放射線治療後に地固め療法としてドセタキセルを実施した試験 (S9504) で良好な成績が得られたことを受け、その

後にゲフィチニブによる維持療法を追加することの意義を検討する第 III 相試験 (S0023) が実施された (Figure 4)。ISEL (IRESSA Survival Evaluation in Lung Cancer) 試験でゲフィチニブの延命効果が証明できなかったことを受け、急速 S0023 の中間解析が実施された。S0023 は放射線治療とゲフィチニブの同時併用ではないものの中間解析の結果では、無増悪生存期間 (中央値: ゲフィチニブ 11 月 vs プラセボ 10 月, $p=0.54$)、生存期間 (中央値: ゲフィチニブ 19 月 vs プラセボ 29 月, $p=0.09$) ともに有意差はないもののゲフィチニブ群が劣っており、この試験を継続しても期待したゲフィチニブの延命効果が証明される可能性はないと結論され試験が中止されている。¹⁶ ゲフィチニブの感受性を規定する因子として、人種、組織型、喫煙歴、EGFR 遺伝子変異などが報告されている。S0023 では 40% 以上の症例が扁平上皮がんであり、北米で実施された試験であることを考えると、この試験結果から直ちにわが国で実施されている局所進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブを使用した臨床試験が否定されるものではない。

おわりに

切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する標準的治療は化学療法と同時放射線治療であることがほぼコンセンサスとなっているが、更に治療成績を向上させる為には新たな strategy が必要である。

欧米で実施された INTACT (IRESSA NSCLC Trial Assessing Combination Treatment)、ISEL、S0023 などの第 III 相試験でゲフィチニブの延命効果が示されなかったが、ゲフィチニブをはじめとするチロシン・キナーゼ EGFR 阻害薬の導入は局所進行非小細胞肺癌の治療成績を向上させるための最も期待できる strategy であることに変わりはない。

REFERENCES

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899-909.
2. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996;125:723-729.
3. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stage IIIa and IIIb non small cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer*. 1995;76:593-601.
4. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radio-

- therapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:2692-2699.
5. Ohe Y. Chemoradiotherapy for lung cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol*. 2004;9:435-443.
 6. Ohe Y, Ishizuka N, Tamura T, et al. Long-term follow-up of patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy: a retrospective analysis of the data from the Japan Clinical Oncology Group trials (JCOG0003A). *Cancer Sci*. 2003;94:729-734.
 7. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIb non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol*. 2002;20:4191-4198.
 8. Sekine I, Noda K, Oshita F, et al. Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2004;95:691-695.
 9. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol*. 2003;21:2004-2010.
 10. Gandara DR, Chansky K, Gaspar LE, et al. Long term survival in stage IIIb non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with consolidation docetaxel following concurrent chemoradiotherapy (SWOG S9504). *Proc Am Soci Clin Oncol*. 2005;23:635s.
 11. Sekine I, Nokihara H, Sumi M, et al. Docetaxel (D) consolidation therapy following cisplatin (P), vinorelbine (V) and concurrent thoracic radiotherapy (TRT) in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soci Clin Oncol*. 2005;23:651s.
 12. Ready N. Inhibition of the epidermal growth factor receptor in combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2005;32: S35-41.
 13. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-578.
 14. Rischin D, Burmeister B, Mitchell P, et al. Phase I trial of gefitinib (ZD1839) in combination with concurrent carboplatin, paclitaxel and radiation therapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:632s.
 15. Ready N, Herndon J, Vokes E, et al. Initial cohort toxicity evaluation for chemoradiotherapy (CRT) and ZD1839 in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): A CALGB stratified phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23: 632s.
 16. Kelly K, Gaspar LE, Chansky K, et al. Low incidence of pneumonitis on SWOG 0023: A preliminary analysis of an ongoing phase III trial of concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel and Iressa/placebo maintenance in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soci Clin Oncol*. 2005; 23:634s.

進行非小細胞肺癌における 殺細胞性抗癌療法の展望

福山 税* 大江 裕一郎*

要 旨

現在，進行非小細胞肺癌に対しては殺細胞性抗癌剤 (cytotoxic drug) による化学療法が標準的な治療とされており，殺細胞性抗癌剤の進歩が非小細胞肺癌の治療成績向上には不可欠である。エポチロン系薬剤，kinesin spindle protein 阻害剤などの新規抗癌剤や既存の抗癌剤の効果を増強するためのドラッグデリバリーシステム (DDS) 製剤などの新しい殺細胞性抗癌剤が開発中である。分子標的薬が目覚ましい発展を遂げているが，今後も殺細胞性抗癌剤が非小細胞肺癌の化学療法で果たす役割は大きいと考えられる。

はじめに

1990年代に，いわゆる新規抗癌剤と言われる微小管の重合阻害により抗腫瘍効果を発揮するビンカアルカロイド系のビノレルビン (VNR)，微小管の重合促進安定化により抗腫瘍効果を発揮するタキサン系のパクリタキセル (PTX)，ドセタキセル (DTX)，トポイソメラーゼ I を阻害するイリノテカン (CPT)，代謝拮抗薬であるゲムシタビン (GEM) などが登場するまでは，非小細胞肺癌に対して有効な抗癌剤は，シスプラチン (CDDP)，ビンデシン，マイトマイシン，エトポシドなど，わずか数剤でしかなかった。

CDDP の登場により非小細胞肺癌に対す

る化学療法は大きく進歩したものの，1980年代までは化学療法による延命効果があるか否かが議論され，化学療法と対症療法 (best supportive care : BSC) の比較試験が実施された時代であった¹⁾²⁾。1990年代半ばに BSC と化学療法を比較したメタアナリシスの結果が幾つか報告され，CDDP を含む併用化学療法の延命効果がそれらのメタアナリシスにより示された。しかし，その延命効果は生存期間中央値 (MST) で 1.5 ヶ月，1年生存率で 10% 程度の生存改善に過ぎなかった³⁾。

1990年代にはいわゆる新規抗癌剤を用いた第Ⅲ相試験が多数実施され，新規抗癌剤単剤での延命効果，CDDP に対する新規抗癌剤の上乗せ効果などが示され，プラチナ製剤と新規抗癌剤の 2 剤併用が，非小細胞肺癌の標準的治療として確立してきた。その後，複

* 国立がんセンター中央病院 肺内科

キーワード：殺細胞性抗癌剤，進行非小細胞肺癌，第Ⅰ相臨床試験

表1 CDDP + pemetrexed 療法第Ⅱ相試験

	Shepherd ⁷⁾ n=29	Manegold ⁸⁾ n=36
1年生存率 (%)	49	50
生存期間中央値 (月)	8.9	10.9
奏効率 (%)	44.8	38.9

CDDP: シスプラチン

数のプラチナ製剤と新規抗癌剤の2剤併用を比較する第Ⅲ相試験が実施された。SchillerらはPTX+CDDPを対照群として、PTX+カルボプラチン(CBDCA)、GEM+CDDPおよびDTX+CDDPの4群を比較し、この4群間で奏効率、生存期間ともに明らかな差は認められなかったと報告した⁹⁾。また我が国でも、CDDP+CPTを対照群として、CBDCA+PTX、CDDP+GEM、CDDP+VNRの4群の比較試験が実施された。4群間で奏効率、生存期間に差は認めなかった⁹⁾。したがって現在の進行非小細胞肺癌の化学療法は、プラチナ製剤と新規抗癌剤の2剤併用療法が標準的治療であるが、組み合わせについては治療成績に差がないため、患者の状態や毒性の特徴、利便性などにより選択されるべきであると考えられている。

一方、我が国では2002年にEGFR阻害薬であるゲフィチニブが世界に先駆けて承認され、分子標的薬が非小細胞肺癌に対しても臨床導入された。現在の新薬開発は分子標的薬に大きくシフトしている感は否めないが、今後も殺細胞性抗癌剤(cytotoxic drug)が非小細胞肺癌のみならず悪性腫瘍の化学療法に果たす役割は極めて大きい。

殺細胞性抗癌剤開発の動向

1. 新しい殺細胞性抗癌剤

代謝拮抗薬であるpemetrexedは、チミジン三リン酸のde novo合成にかかわるTS、葉酸をDNA合成に必要な活性型葉酸

に還元するDHFR、プリン合成にかかわるGARFTなど、複数の酵素活性を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。Rusthovenらは、未治療の進行非小細胞肺癌の患者を対象にpemetrexed単剤投与の第Ⅱ相試験を行い、23.3%の奏効率を得た⁶⁾。また、CDDP+pemetrexed併用療法の第Ⅱ相試験では、39~45%と高い奏効率が報告されている⁷⁾(表1)。また、標準的2次治療と考えられていたDTXとの第Ⅲ相試験において、pemetrexedとDTXは奏効率、生存期間に有意な差は認めず、好中球減少などの毒性はDTXのほうが強かった⁹⁾。この成績から、欧米ではpemetrexedが標準的2次治療と考えられるようになった。

エポチロン系薬剤は、粘液菌である*Sorangium cellulosum*の培養濾過液から分離された微小管安定剤であり、タキサン系と同様の作用により抗腫瘍効果を有する。多剤耐性および微小管変異に起因するタキサン系薬剤に耐性を有する腫瘍細胞に対しても、抗腫瘍効果を示すと報告されている¹⁰⁾。我が国でも治療抵抗性の固形癌を対象に、エポチロン系薬剤の1つであるBMS-247550の3週間ごと、3時間点滴静注法での第Ⅰ相試験が行われた。14人(非小細胞肺癌7例、胸膜中皮腫2例、胆管細胞癌1例、大腸癌1例、卵巣癌1例、胸腺癌1例、脂肪肉腫1例)が登録され、50mg/m²で2例に用量制限毒性(DLT)であるグレード3の口内炎とグレード4の好中球減少を認め、推奨投与量(RD)は40mg/m²であった¹¹⁾。抗腫瘍効果は、非小細胞肺癌の1例に部分奏効(PR)を認めている。

また、エポチロン系薬剤の1つであるBMS-310705の15分間点滴静注、3週間ごと¹²⁾または毎週投与(3投1休)¹³⁾で行われた第Ⅰ相試験が実施された。3週間ごと投与ではDLTが神経障害で、RDは40mg/m²であった。毎週投与ではRDは30mg/m²で

表2 エポチロン系薬剤の用量と毒性

	BMS-247550				BMS-310705	
投与方法	3週間ごと 5日間連続 1時間	3週間ごと 3日間連続 1時間	毎週1回 (3投1休) 1時間	3週間ごと 1時間	毎週1回 (3投1休) 15分	3週間ごと 15分
用量 (mg/m ² /日)	1.5~8	8~10	1~30	32~65	5~30	0.6~70
MTD (mg/m ² /日)	6	8	25	50	15	40
主な毒性	過敏性反応, 好中球減少, 血小板減少, 感覚神経障害, 筋・関節痛, 倦怠感, 口内炎				過敏性反応, 汎血球減少, 無力症, 感覚神経障害, 筋・関節痛, 下痢, 運動失調	
DLT	好中球減少, 神経障害				好中球減少, 低ナトリウム 血症, 嘔吐, 下痢	
効果を認めた癌種	乳癌, 悪性黒色腫, 卵巣癌, 非小細胞肺癌				乳癌, 膀胱癌, 胃癌, 非小細胞肺癌	

略語：巻末の「今月の略語」参照

下痢が DLT となった。両方の投与方法で、腫瘍縮小効果を認め、非小細胞肺癌で完全奏効 (CR) を、卵巣癌、膀胱癌、胃癌、乳癌で PR を認めている (表 2)。

banoxantrone (AQ4N) は、シトクロム P450 で活性化され、トポイソメラーゼ II 阻害作用を示す。また、低酸素状態の腫瘍細胞に選択的に作用する性質を持っていることより、放射線治療と組み合わせることでより効果的に抗腫瘍効果を示すと報告されている¹⁴⁾。

2006 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で報告された第 I 相試験は、進行癌患者 16 人を対象に AQ4N の毎週投与 (3 投 1 休) 法にて行われた。1,200mg/m² のレベルで DLT はグレード 5 の呼吸不全が 1 例、グレード 3 の倦怠感が 1 例で、最大耐用量 (MTD) は 768mg/m² となった。また、主な毒性は倦怠感 (63%)、食欲不振 (38%)、吐気 (38%)、浮腫 (25%)、下痢 (25%) であった。抗腫瘍効果としては、腎細胞癌で 1 年以上 stable disease (SD) が継続したと報告している¹⁵⁾。

kinesin spindle protein (KSP) 阻害剤は、

有糸分裂に大きな役割を果たしている KSP を阻害することによって、腫瘍細胞の増殖を抑制する薬剤である。2006 年 ASCO にて、SB-743921 の第 I 相試験が報告された。対象は 44 人の固形癌で、5 人の非小細胞肺癌も含まれる。2~8 mg/m² の SB-743921 を、3 週ごとに 1 時間の点滴静注が行われた。DLT は好中球減少で、RD は 4 mg/m² であった。主な毒性は倦怠感、好中球減少、AST/ALT 上昇、ビリルビン上昇などであった。抗腫瘍効果としては SD を 6 例に認め、1 例で腫瘍の縮小傾向を認めた¹⁶⁾。

ナス科の植物の *Solanum linneanum* より抽出された植物アルカロイドで、抗腫瘍効果を示す coramsine の第 I 相試験が報告されている。2 週ごとに点滴静注を 5 日間連続投与する方法で coramsine 0.75~3.0mg/kg/日の投与を行い、また投与時間を 2, 4, 24 時間で行う方法も検討された。27 人が登録され、DLT は肝機能障害であり、その他の毒性としてクレアチン上昇、倦怠感を認めた。MTD は投与時間が 2 時間で 1.0mg/kg/日

で、4時間で1.5mg/kg/日で、24時間で2.25mg/kg/日であった。抗腫瘍効果としては、腎細胞癌と非小細胞肺癌にPRを認められた¹⁷⁾。

2. ドラッグデリバリーシステム (DDS)

既存の抗癌剤の治療効果を効率良く高めようとする方法として、DDSがある。DDSとは、分子間の特異的結合能を利用したり、腫瘍の脈管系の特性を利用したりして、効率良く抗癌剤を腫瘍細胞に到達させることにより安定した効果と毒性の抑制を図るものである。

薬剤の脂質膜表面にポリエチレングリコール (PEG) を付加することにより、表面電荷を中性にして網内系への取り込みを防ぎ、血中滞留性を示す PEG リポソームという方法も、DDS の1つである。放射線標識をした PEG リポソームを肺癌、乳癌患者などに投与した場合、効率良く腫瘍局所にリポソームが集積していることが確認されている。現在臨床応用されている PEG リポソームは、Doxil と TLC-99 である。

高分子ミセル型 DDS は、親水性鎖ポリマーと疎水性鎖ポリマーによりコーティングされたブロックコポリマー複合体を形成し、血中安定性を保とうと図る方法である。ミセル型の PTX として NK105 がある。2006 年 ASCO にて NK105 の第 I 相試験が報告されている。膵癌、胆管癌、胃癌、大腸癌の患者 17 人を対象として、NK105 を 3 週ごとに 1 時間の点滴静注を行った。180mg/m² で DLT であるグレード 4 の好中球減少を認め、RD は 150mg/m² であった。抗腫瘍効果としては、膵癌 1 例で PR を認め、胃癌と大腸癌で SD を認めた。

ポリグルタミン酸ポリマー (PG) が PTX と結合した Xyotax は、PS2 の非小細胞肺癌患者を対象に CBDCA+PTX と CBDCA+

Xyotax との比較第 III 相試験が米国とヨーロッパで行われた。生存期間および無病生存期間に有意差はなく、毒性において神経毒性が Xyotax 群で低いという結果であった¹⁸⁾。

また、PTX とその溶解液 (ひまし油の一種の Cremophor EL) の毒性、特に過敏反応を抑えるため、ナノ粒子サイズの PTX にアルブミンを結合させてその毒性を減少させるべく ABI-007 が開発された。米国で転移性乳癌患者を対象に、PTX 対 ABI-007 の第 III 相試験が実施された。ABI-007 は過敏反応を抑制するための抗アレルギー薬の前投与の必要はなく、奏効率で ABI-007 は 31%、PTX は 19% と有意に ABI-007 群が勝っていた。神経障害は ABI-007 に多かったが、好中球減少の頻度は低かった¹⁹⁾。抗腫瘍効果の増強に関しては、アルブミン結合により血管内皮上のアルブミン受容体を介して腫瘍間質へ効率良く到達できるためと考えられている。

その他の DDS 製剤として、脂肪酸であるドコサヘキサエン酸と PTX の複合体の docosahexaenoic acid-PTX (DHAP) も、2006 年の ASCO にて第 I 相試験が報告された。固形癌患者 21 人を対象として、DHAP を 2 時間の点滴静注で毎週投与 (3 投 1 休) が行われた。200~600mg/m² まで投与されたが、この試験では DLT は認めず、最高量の 600mg/m² までが投与可能であった。抗腫瘍効果としては、肺癌 1 例、食道癌 1 例、悪性黒色腫 1 例で SD 症例を認めた²⁰⁾ (表 3)。

おわりに

胸水を有する III B 期や遠隔転移を有する IV 期の非小細胞肺癌に対する化学療法の目的は、延命や症状・QOL の改善であり、残念ながら現在のところ治癒は期待し難い。一方、遠隔転移などを有しない局所進行非小細胞肺癌に放射線治療と化学療法を併用する場合には、

表3 パクリタキセル (PTX) を母体とした DDS 製剤

	Xyotax	NK105	ABI-007	DHAP
形態	グルタミン酸鎖付加	ミセル型	アルブミン結合	ドコサヘキサエン酸結合
MTD	3週間ごと投与 233mg/m ² 2週間ごと投与 175mg/m ²	毎週投与 180mg/m ²	3週間ごと投与 300mg/m ²	毎週投与 >600mg/m ²
DLT	好中球減少	好中球減少, 神経障害	好中球減少, 神経障害, 口内炎, 角膜炎	600mg/m ² 投与で DLT は認めず
特徴	CBDCA + Xyotax 対 CBDCA + PTX の第 Ⅲ相試験にて生存期 間に有意差を認めな かった。	疎水性の強い薬剤でも 内包可能である。局所 での浸透性に富む。第 Ⅰ相試験にて肺癌で PR を認めた。	転移性乳癌患者を対象 に ABI-007 対 PTX の 第Ⅲ相試験にて奏効率 で上回った。過敏反応 に対して抗アレルギー 剤投与の必要がない。	第Ⅰ相試験が進行中

略語：巻末の「今月の略語」参照

その目的は生存率の向上であり、治癒を目指した治療である。

EGFR 阻害薬であるゲフィチニブ、エルロチニブでは単剤で劇的な腫瘍縮小効果が得られることが経験されており、エルロチニブでは臨床試験で延命効果も証明されている。また、VEGF に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブを化学療法と併用することにより、非小細胞肺癌に対しても延命効果が示されている。したがって分子標的薬により、非小細胞肺癌で延命効果が認められることは事実であるが、治癒率が向上するか否かは今後の課題である。特に、術後補助化学療法や局所進行非小細胞肺癌の治療に分子標的薬を導入することにより治癒率が向上するか否かは極めて興味深い。

現在の抗悪性腫瘍薬開発の動向は分子標的薬へシフトしているが、単剤での使用および抗癌剤との併用において、期待したほどの効果が得られないというのも事実である。そのため、現在の非小細胞肺癌の化学療法での殺細胞性抗癌剤の存在は極めて重要である。今後もすべての抗癌剤が分子標的薬に置き換わ

ることはあり得ず、新しい殺細胞性抗癌剤開発に期待するところは今後も大きいと考えられる。

文 献

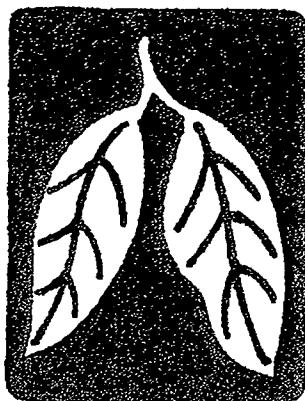
- 1) Souquet PJ, et al: Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lancet* 342: 19-21, 1993.
- 2) Marino P, et al: Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 106: 861-865, 1994.
- 3) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311 (7010): 899-909, 1995.
- 4) Schiller JH, et al: Eastern Cooperative Oncology Group: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92-98, 2002.
- 5) Ohe Y, et al: Randomized Phase III Study of Cisplatin plus Irinotecan versus Carboplatin plus Paclitaxel, Cisplatin plus Gemcitabine, and Cisplatin plus Vinorelbine for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Four-Arm Coopera-

- tive Study in Japan. *Ann Oncol*. (in press)
- 6) Rusthoven JJ, et al: Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 17: 1194-1199, 1999.
 - 7) Shepherd FA, et al: Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma: A study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer* 92: 595-600, 2000.
 - 8) Manegold C, et al: Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTA (LY231514, pemetrexed disodium, ALIMTA) and cisplatin: A multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 11: 435-440, 2000.
 - 9) Hanna N, et al: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22: 1589-1597, 2004.
 - 10) Gerth K, et al: Epothilons A and B: antifungal and cytotoxic compounds from *Sorangium cellulosum* (Myxobacteria). Production, physico-chemical and biological properties. *J Antibiot (Tokyo)* 49: 560-563, 1996.
 - 11) Simizu T, et al: Phase I study of BMS-247550 (Ixabepilone) given every 3 weeks in Japanese patients with refractory solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstr 2050), 2005.
 - 12) Meekhill TC, et al: Phase I trial of novel epothilone B analog BMS-310705 IV q21 days. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstr 515), 2003.
 - 13) Sessa CA, et al: Phase I and pharmacokinetic (PK) study of the novel epothilone BMS-31075 in patients (pts) with advanced solid cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstr 519), 2003.
 - 14) Patterson LH, et al: Enhancement of chemotherapy and radiotherapy of murine tumours by AQ4N, a bioreductively activated anti-tumour agent. *Br J Cancer* 82: 1984-1990: 2000.
 - 15) Sarantopoulos J, et al: Banoxantrone (AQ4N), tissue CYP 450 targeted prodrug: The results of a phase I study using an accelerated dose escalation. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstr 2011), 2006.
 - 16) Holen KD, et al: Phase I study to determine tolerability and pharmacokinetics (PK) of SB-743921, a novel kinesin spindle protein (KSP) inhibitor. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstr 2000), 2006.
 - 17) Millward M, et al: Results of phase I clinical trials of coramsine in patients with advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstr 2036), 2006.
 - 18) Langher CJ, et al: Paclitaxel poliglimes (PPX)/carboplatin vs paclitaxel/carboplatin for the treatment of PS2 patients with chemotherapy naïve advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstr 7011), 2005.
 - 19) Gradishar WJ, et al: Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7794-7803, 2005.
 - 20) Francasso PM, et al: Phase I study and pharmacokinetic study of weekly docosahexaenoic acid-paclitaxel (Taxoprexin) in resistant solid tumor malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstr 2036), 2006.

Perspective of the Cytotoxic Drug in Non-Small Cell Lung Cancer

Chikara Fukuyama, Yuichiro Ohe

Department of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital



癌化学療法 of 現在

肺癌

プラチナ製剤との併用療法で成績向上

大江 裕一郎 国立がんセンター中央病院特殊病棟部13A病棟医長

非小細胞癌に対する初回化学療法は、プラチナ製剤と新規抗癌剤の2剤併用が標準となる。2002年に日本で承認されたゲフィチニブも治療に欠くことのできない薬剤となった。進展型小細胞肺癌に対しては、シスプラチン+イリノテカンが標準的に使われる。

肺癌は、15～20%を占める小細胞癌とそれ以外の非小細胞癌に大別できる。抗癌剤や放射線治療の有効性を考慮し、臨床的特徴に応じた治療法を選択する必要がある。非小細胞肺癌はIA期の症例を除き、手術、放射線治療との併用を含めてほとんどの症例が化学療法の対象となる。小細胞肺癌は高齢者や重篤な合併症を有する症例を除き、ほぼ全例が化学療法の対象だ。

■非小細胞肺癌

プラチナと「新規抗癌剤」併用が基本

非小細胞肺癌の患者には、次の3つの場合に化学療法を実施する。すなわち①IB～ⅢA期の患者に手術後の補助化学療法として実施②Ⅲ期の患者に放射線治療と併用実施③根治的放射線治療ができないⅢB期もしくはⅣ期の患者に化学療法単独実施——である。

1980年代までは、化学療法に延命効果があるか否かを確かめるために、対症療法との比較試験が実施されていた。1990年代半ばになって、その試験結果がメタ

解析され、わずかではあるが、シスプラチンを含む併用化学療法の延命効果が示された。肺癌の化学療法が本格化したのは、①微小管の重合を阻害するビンカルカロイド系のビノレルビン②微小管の重合を促進安定化するタキサン系のパクリタキセル、ドセタキセル③トポイソメラーゼIを阻害するイリノテカン④代謝拮抗薬であるジェムシタピンなど、当時「新規抗癌剤」と呼ばれた薬剤が登場した1990年代だ。それまで、非小細胞肺癌に有効な抗癌剤はシスプラチン、ビンクリスチン、マイトマイシン、エトポシドなど数種類だけだった。

1990年代には「新規抗癌剤」の臨床試験が多数実施され、単剤での延命効果、シスプラチンに新規抗癌剤を上乗せした効果などが明らかになり、プラチナ製剤と新規抗癌剤の2剤併用が非小細胞肺癌に対する標準的な初回化学療法として確立した。その後、複数のプラチナ製剤と新規抗癌剤の2剤併用を比較する第3相試験も実施された。わが国ではシスプラチン+イリノテカンを対照群として、カルボプラチン+パクリタキセル、シスプラチン+ジェムシタピン、シスプラチン+ビノレルビンの4群の比較試験が実施された結果、奏効率、生存期間に差は認めなかった(102ページ表1)。

これらの試験結果を基に、現在、進行非小細胞肺癌

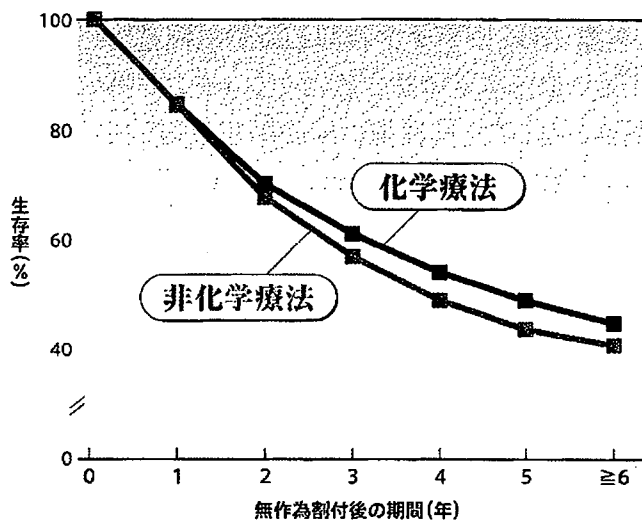
おおえ ゆういちろう氏 1984年東京慈恵医大卒。86年東京慈恵医大第2内科入局。89年国立がんセンター中央病院内科医員。2001年国立がんセンター中央病院通院治療センター医長。2003年より現職。

表1 非小細胞肺癌に対する化学療法の成績 (Four-Arm Cooperative Study)

	症例数	奏効率	生存期間中央値	1年生存率	2年生存率
シスプラチン+イリノテカン	145	31.0%	13.9カ月	59.2%	26.5%
カルボプラチン+パクリタキセル	145	32.4%	12.3カ月	51.0%	25.5%
シスプラチン+ゲムシタピン	146	30.1%	14.0カ月	59.6%	31.5%
シスプラチン+ビノレルビン	145	33.1%	11.4カ月	48.3%	21.4%

(文献3)

図1 非小細胞肺癌に対するシスプラチンによる術後補助化学療法の効果



(ASCO2006発表資料より)

の初回化学療法はプラチナ製剤と「新規抗癌剤」の2剤併用療法が標準とされている。治療成績には差がなかったため、抗癌剤の組み合わせは患者の状態、毒性の特徴、利便性などを基に選択されるべきだと考えられる。初回治療無効例や再燃症例には、ドセタキセルによる化学療法の実施で延命効果が期待できる。

▶切除不能局所進行非小細胞肺癌

切除不能な局所進行非小細胞肺癌には、化学療法と放射線治療の併用が標準となる。合併症がなく全身状態が良好な患者であれば、副作用は強いものの、同時併用がより効果的である。併用可能な化学療法は放射線による肺毒性をあまり増強しないものに限られるが、標準的な治療法は確立していない。国立がんセンター中央病院では、シスプラチン+ビノレルビンと同時放射線治療を実施している。5年生存率は15~20%

程度であり、手術不能の非小細胞肺癌でも、根治的放射線治療が可能ならば、少なからぬ患者の治療が可能である。

▶術後補助化学療法

数年前までは非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法は無効と考えられていたが、2003年ごろから有効性を示す結果が相次いで報告された。IB期の腺癌に対しては、2年間のUFT(テガフル・ウラシル配合剤)服用により、5年生存率が10%以上改善すると報告されている。しかしシスプラチンを含む併用化学療法を術後に追加しても、5年生存率の改善は概ね5%程度と報告されている(図1)。副作用などを考慮すると、術後補助化学療法を実施するか否かについては、患者個人の意思が尊重されるべきだ。

▶ゲフィチニブによる治療

2002年、世界に先駆けてEGFR阻害薬であるゲフィチニブ(商品名イレッサ)が、日本で承認された。分子標的薬であるゲフィチニブは、当初、「副作用のない夢の新薬だ」とマスコミに取り上げられたが、重篤な肺障害による死亡例が報告され社会問題となった。

臨床医の感覚として、ゲフィチニブが劇的な延命効果を発揮する症例があることは実感できる。従来の抗癌剤では見られなかった、際立った腫瘍縮小効果が1年以上持続する奏効例もまれではなく、非小細胞肺癌、特に腺癌の診療には欠くことのできない薬剤である。ただ、延命効果を科学的に証明することが非常に難しい。

ゲフィチニブは販売開始直後、「副作用が少ない」との不適切な情報に基づき、適応を無視して乱用された感が否めない。しかし今日では、急性肺障害の高リスク群である、既存肺に間質性肺炎のある症例には投与を避

けているし、腺癌・非喫煙者・女性に対しては効果が高いといった臨床情報を基に、リスク・ベネフィットを適切に評価して肺癌治療の専門医が使用するよう徹底されている。このような方策が取られたことで、ゲフィチニブによる治療関連死の危険性は、現在では、他の抗癌剤による治療と大きくは変わらなくなった。ゲフィチニブの有力な効果予測因子であるEGFR遺伝子変異の検索などが近い将来臨床検査として確立すれば、より適切な使用が可能になるものと期待される。

■ 進展型小細胞肺癌

シスプラチン+イリノテカンが標準

1980年代よりシスプラチン+エトポシドによる併用化学療法が小細胞肺癌に対する標準治療として実施されてきたが、日本で行われた比較試験(JCOG9511)において、奏効率(67.5% vs.84.4%, p=0.02)、生存期間(中央値9.4カ月vs.12.8カ月, p=0.002)ともに、シスプラチン+イリノテカンが有意に優れていることが報告された(図2)。そのため日本では現在、シスプラチン+イリノテカンが進展型小細胞肺癌に対する標準的化学療法と考えられている。

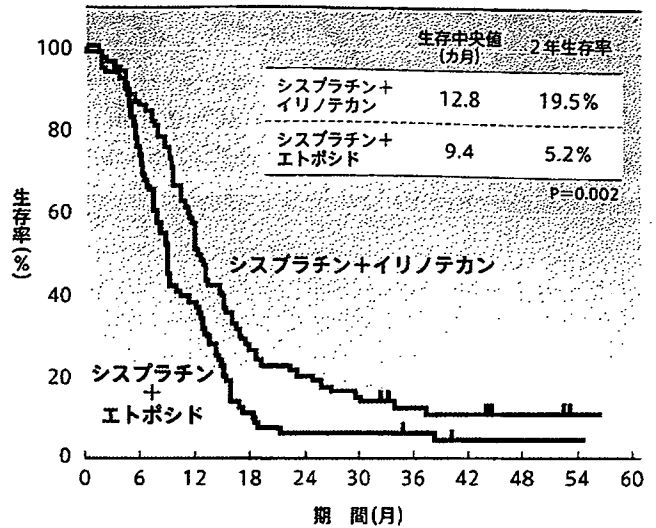
一方、新しいアンスラサイクリン系薬剤のアムルピシンによる未治療進展型小細胞肺癌を対象とした第2相試験で、75.8%の奏効率と11.7カ月の生存期間中央値が報告されている。この成績は現在の標準的な併用化学療法の治療成績とほぼ同等であり、単剤の化学療法の成績としては極めて良好だ。その後、シスプラチンとアムルピシンによる併用化学療法の第1/2相試験が実施され、奏効率87.8%、生存期間中央値13.6カ月という成績が報告された。今後の臨床試験の進展が期待される。

▶ 限局型小細胞肺癌に対する放射線治療の併用

臨床病期I期の小細胞肺癌に対して、外科切除後にシスプラチン+エトポシドによる化学療法を施行した成績では、5年生存率は70%程度であり、比較的予後が良いI期の非小細胞肺癌切除成績とほぼ同等である。

しかし、小細胞肺癌が臨床病期I期で発見されること

図2 進展型小細胞肺癌に対する化学療法の成績



N Engl J Med 2002; 346: 85-91

はまれであり、多くの症例は手術適応とはならない。このような限局型小細胞肺癌では化学療法に胸部放射線治療を加えることにより生存率が有意に上昇することが示されている。全身状態が良好な症例に対して、1回1.5Gy、1日2回、総線量45Gyの加速多分割照射とシスプラチン+エトポシドによる化学療法の同時併用を行った場合、5年生存率は約25%である。

前述のように進展型小細胞肺癌には、シスプラチン+イリノテカンが標準的な化学療法である。しかし放射線治療との併用が必要な限局型については、シスプラチン+イリノテカンの効果の検証はまだ研究段階だ。限局型小細胞肺癌は適切な治療によって、治癒が期待できるので、専門医による適切な治療が極めて重要である。

【参考文献】

- 1) 新臨床腫瘍学 南江堂 2006.
- 2) 肺癌診療ガイドライン 2005年版 金原出版 2005.
- 3) Ohe Y, et al. Randomized Phase III Study of Cisplatin plus Irinotecan versus Carboplatin plus Paclitaxel, Cisplatin plus Gemcitabine, and Cisplatin plus Vinorelbine for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol (in press)
- 4) Noda K, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:85-91.
- 5) Ohe Y, et al. Phase I-II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer. Ann Oncol.2005;16:430-436.

● 原 著 ●

A Prospective Study of Whether Radiation Pneumonitis Is Influenced by Low-Dose Irradiated Lung Volume in Primary Lung Cancer with Chronic Pulmonary Disease

Yuzuru Niibe*¹ Kazushige Hayakawa*¹ Noriyuki Masuda*²
and Hirokuni Yoshimura*³

(*Jpn J Cancer Chemother* 34(2): 213-216, February, 2007)

Summary

The current study prospectively investigated the optimal dose-volume condition in cases of lung cancer with chronic pulmonary disease compared to those without chronic pulmonary disease. Cases of primary lung cancer treated with intended curative radiation therapy were registered in the current study. Their fraction size was limited to 2-3 Gy, so-called standard fractionation. They were prescribed a total dose of 60 Gy for non-small cell lung cancer (NSCLC; n=17) and a total dose of 54 Gy for small cell lung cancer (SCLC; n=4). Of the 21 patients enrolled in this study, 4 had chronic pulmonary disease (study arm), and the others had no chronic pulmonary disease (control arm). Seven received chemotherapy. Symptomatic radiation pneumonitis occurred in 5. Of the four patients in the study arm, two (50%) experienced symptomatic radiation pneumonitis; only 3 of the 17 patients in the control arm (17.6%) experienced symptomatic radiation pneumonitis. Furthermore, the median V_{20} of patients who experienced symptomatic radiation pneumonitis in the study arm was 14%, which was higher than that of patients with no symptomatic radiation pneumonitis in the study arm, 5.8%. On the other hand, in the control arm, the median V_{20} of patients with symptomatic radiation pneumonitis was 14.2%, about the same as that of patients with no symptomatic radiation pneumonitis in the control arm, 15.1%. The current study suggested that, as much as 15% of V_{20} , might play an important role in cases of lung cancer with chronic pulmonary disease. **Key words:** Radiation therapy, Symptomatic radiation pneumonitis, Lung cancer, Chronic pulmonary disease, V_{20} . (Received Jun. 19, 2006/Accepted Aug. 14, 2006)

要旨 慢性呼吸器疾患を伴った肺癌症例で DV11 解析を用いて、 V_{20} (20 Gy 照射された体積の両肺に対する割合) 意義を前向き試験で検討したので報告する。遠隔転移を伴わない原発性肺癌症例を対象とし、非小細胞肺癌には 60 Gy、小細胞肺癌には 54 Gy 照射することとした。2004 年 5 月～10 月までの間に 21 例の症例が登録された。これらのうち 4 例が慢性呼吸器疾患を伴い (study arm)、17 例は慢性呼吸器疾患を伴わない症例 (control arm) であった。study arm では 4 例中 2 例に、control arm では 17 例中 3 例で症候性の肺臓炎 (NCI-CTCAE ver. 3.0) が生じた。症候性の肺臓炎が生じた study arm 症例では V_{20} の中央値は 14.0% であったが、生じなかった症例では 5.9% であった。control arm では症候性肺臓炎が生じた症例と生じなかった症例の V_{20} の中央値は 14.2% と 15.1% であった。慢性呼吸器疾患を伴った肺癌根治照射後の症候性放射線肺臓炎の影響因子として V_{20} はかなり低値 (15%程度) でも意義をもつ可能性が示唆された。

Introduction

Lung cancer has been the most frequent cause of cancer deaths in Japan since 1999. Every year, about 56,000 deaths from lung cancer are registered¹⁾. Thus, coping with lung cancer is the most important concern in oncology.

Surgery is the standard treatment for early-stage

non-small cell lung cancer (NSCLC). However, surgery is not tolerable for most patients compromised with coexisting cardiovascular disease, chronic pulmonary disease, other systemic disease, and old age. The alternative has been considered to be radiation therapy²⁻⁴⁾. As for locally advanced NSCLC and limited-disease small cell lung cancer (LD-SCLC), radiation therapy combined with chemotherapy is the

Depts. of ¹Radiology, ²Respiratory Disease, and ³Thoracic Cardiovascular Disease, Kitasato University School of Medicine
Corresponding author: Yuzuru Niibe, Assistant Professor, Department of Radiology, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa 228-8555, Japan 0385-0684/07/Y500/論文/JCLS

standard treatment⁷⁻⁹. Thus, two-thirds of patients with lung cancer are not candidates for surgery in Japan, which means that radiation therapy has an important role.

Dose-escalation has been recognized to bring better local control to patients with lung cancer treated with radiation therapy for many years. However, lung cancer is surrounded by normal lung tissue that receives radiation injury (radiation pneumonitis) easily. Symptomatic radiation pneumonitis often leads to the death or long-term hospitalization of patients. Dose-escalation, therefore, has been a difficult matter for lung cancer. Recently, three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) has enabled us to prescribe high doses to the tumor without severe lung injury⁹⁻¹¹. However, high-dose 3D-CRT has not been proven safe for patients with locally advanced NSCLC or LD-SCLC and those with early-stage lung cancer who are compromised.

Graham et al. reported that V_{20} (the percentage of 20 Gy or more irradiated volume for bilateral lungs) is an indicator for radiation pneumonitis. The $V_{20} > 40\%$ often causes symptomatic radiation pneumonitis¹². Furthermore, Tsujino et al. reported that $V_{20} > 25\%$ often causes symptomatic radiation pneumonitis in patients treated with radiation therapy combined with chemotherapy¹³. However, whether this formula is applicable for patients with lung cancer and chronic pulmonary disease has not been investigated so far, although the candidates for radiation therapy consisted of many compromised patients with lung cancer.

The current study prospectively investigated the optimal V_{20} in patients with lung cancer and chronic pulmonary disease compared to those without chronic pulmonary disease.

I. Patients and Methods

1. Study Design

The current prospective study was designed to treat curatively patients with primary lung cancer including NSCLC and LD-SCLC. The fraction size was limited to 2-3 Gy per fraction, 5 fractions per week, so-called standard fractionation. The prescribed total dose to NSCLC was 60 Gy and that to LD SCLC was 54 Gy (after 40 Gy, cording off was performed if necessary). Planning target volume (PTV) was defined as gross tumor volume (GTV) plus elective nodal region of ipsilateral hilar lymph nodes and ipsilateral mediastinal lymph nodes at the initiation of radiation therapy. After 40 Gy, PTV was defined as GTV plus a 1-2 cm margin. Chemotherapy was applied to patients with locally advanced NSCLC and LD-SCLC except in cases in which the patient's performance status

(PS), based on European Cooperative Group (ECOG) criteria, was 3 or higher, their age was over 70 years old, or they refused chemotherapy.

2. Eligibility Criteria

The eligibility criteria in the current study were as follows. All patients in the current study were 20 years or older. Each patient's PS was between 0 and 3. Pathological or cytological findings determined a diagnosis of primary lung cancer. No cases of double carcinoma were included except for cases of double primary lung cancers that could be treated with radiation therapy, carcinoma *in situ*, or advanced carcinoma controlled for at least 2 years after the treatment.

3. Staging Evaluation

Physical examination, bronchofibroscopy, chest roentgenography, computed tomography of the chest and abdomen, computed tomography or magnetic resonance imaging of the brain, and bone scintigraphy were performed to determine the staging.

4. Diagnosis of Chronic Pulmonary Disease

Chronic pulmonary disease was clinically diagnosed by the experts of respiratory disease at Kitasato University Hospital.

5. Symptomatic Radiation Pneumonitis

Symptomatic radiation pneumonitis was determined as grade 2 or greater morbidity based on NCI-CTCAE ver. 3.0 within 6 months after the treatment.

6. Low-Dose Radiation Volume

Low-dose radiation volume was evaluated to calculate the V_{20} (the percentage of 20 Gy or more irradiated volume for bilateral lungs) using dose-volume histogram analysis on the three-dimensional radiation treatment planning system (3D-RTP) of Pinnacle 3 ver. 6.2 b software (ADAC, CA, USA).

II. Results

1. Patients

Twenty-one patients (19 men and 2 women) were registered in the current study between May 2004 and October 2004 (patient characteristics are listed in Table 1). Of them, 4 patients had chronic pulmonary disease (study arm) and the others had no chronic pulmonary disease (control arm). The chronic pulmonary disease in the study arm consisted of 1 case of silicosis and chronic bronchial asthma, 1 case of chronic bronchial asthma, 1 case of interstitial pneumonitis, and 1 case of emphysema. The median age of all patients was 77 years (range, 35-81 years). As for histology, there were 17 cases of non-small cell lung cancer and 4 cases of small cell lung cancer. By stage, 5 cases were IA, 2 cases were IB, 4 cases were IIA, 2 cases were IIB, 1 case was IIIA, and 8 cases were IIIB. Two patients had double primary

Table 1 Patient Characteristics

Median Age	77 years (range: 35-81 years)
Gender	
Male	19
Female	2
Pathology or Cytology	
NSCLC	17
SCLC	1
Clinical Stage	
IA	5
IB	2
IIA	4
IIB	2
IIIA	1
IIIB	8
Chronic Pulmonary Disease	
Chronic bronchial asthma	1
Silicosis and chronic bronchial asthma	1
Interstitial pneumonitis	1
Emphysema	1

cancers (both of them had IA and IB). The follow-up period was 6 to 11 months.

2. Treatment

All twenty-one patients received the planned radiation treatment without split. Chemotherapy was performed in 7 cases of locally advanced NSCLC and LD-SCLC. Fourteen patients did not receive chemotherapy: 10 with early-stage lung cancer and four older patients with locally advanced NSCLC.

3. Symptomatic pneumonitis and V_{20}

Symptomatic radiation pneumonitis occurred in 5 patients (3 with grade 2, 1 with grade 3, and 1 with grade 5), none of whom received chemotherapy. Of the four patients in the study arm, two (50%) experienced symptomatic radiation pneumonitis (1 case of silicosis and chronic bronchial asthma, 1 case of chronic bronchial asthma); of the 17 patients in the control arm, only three (17.6%) experienced the same. Furthermore, one patient in the study arm had grade 5. The median V_{20} of patients who experienced symptomatic radiation pneumonitis in the study arm was 14%. However, that of patients who experienced no symptomatic radiation pneumonitis in the study arm was only 5.8%. On the other hand, in the control arm (without chronic pulmonary disease), the median V_{20} of patients who experienced symptomatic radiation pneumonitis ($n=3$) was 14.2%, nearly the same as that of patients with no symptomatic radiation pneumonitis ($n=14$), 15.1%.

III. Discussion

Recently, the 3D-RTP system has become widely used to plan radiation treatment. With it, various dosimetric factors could be calculated, such as V_{20} ,

V_{30} , the mean lung dose, and the normal tissue complication probability (NCTP). Moreover, symptomatic radiation pneumonitis was reportedly correlated with these factors^[11-13]. However, the mean lung dose or NCTP could not be easily calculated on the commercially based 3D-RTP system. Furthermore, the mean lung dose was reported to correlate with V_{20} as a predictor of symptomatic radiation pneumonitis in conventionally fractionated radiation therapy^[21]. Thus, V_{20} is considered to be the most useful factor in practice. Graham et al. reported that grade 2 radiation pneumonitis occurred 0% in $V_{20} < 22\%$, 7% in V_{20} between 22% and 31%, 13% in V_{20} between 32% and 40%, and 36% in $V_{20} > 40\%$, and concluded that in cases of $V_{20} > 40\%$, radiation should not be selected to treat the lung cancer^[22]. In the case of concurrent chemoradiotherapy for lung cancer, Tsujino et al. reported that $V_{20} < 25\%$ was associated with a relatively low incidence of grade 2 or greater radiation pneumonitis, whereas $V_{20} > 30\%$ was significantly associated with a high incidence of grade 2 or greater radiation pneumonitis^[23]. However, whether this formula could be applied to patients with lung cancer and chronic pulmonary disease diagnosed by experts of respiratory disease has not been investigated. Thus, the current prospective study was conducted.

In the current study, V_{20} as much as 15% brought symptomatic radiation pneumonitis (grade 2 and grade 5) to patients with lung cancer and chronic pulmonary disease, although these patients were treated with radiation therapy alone. Furthermore, all five patients who experienced symptomatic radiation pneumonitis were treated with radiation therapy alone, which suggested that the V_{20} of patients with

chronic pulmonary disease might be more strongly correlated with symptomatic radiation pneumonitis than concurrent chemoradiotherapy for primary lung cancer. The symptomatic radiation pneumonitis rate of the study arm was not statistically higher than that of the control arm. However, in the current study, one grade 5 patient was observed in the study arm in the early stage of this study. We stopped this trial at this time.

Previous studies indicated that pulmonary function tests did not correlate with symptomatic radiation pneumonitis^{12,13}. Thus, chronic pulmonary disease is considered to cause symptomatic radiation pneumonitis not by pulmonary function, but by other factors such as chronic inflammation and cytokine kinetics, especially in case of chronic bronchial asthma (2 patients of the study arm who experienced symptomatic radiation pneumonitis had chronic bronchial asthma)^{20,21}.

In conclusion, patients with primary lung cancer and chronic pulmonary disease, especially chronic bronchial asthma, with $V_{20} < 15\%$ may be treated with radiation therapy. When the 3D-RTP planning for patients with lung cancer is finished and the V_{20} is $> 15\%$, this plan should be altered even in the case of omitting elective nodal irradiation.

Acknowledgements

This study was supported in part by a grant from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

This study was presented at the 64th annual meeting of the Japanese Cancer Association, at Sapporo, September 14-16, 2005.

References

- 1) Foundation for Promotion of Cancer Research: Cancer statistics in Japan 2003. (Eds by Nomura K, Sobue T, Honma I, et al) Tokyo, 2003.
- 2) Rowell N and Williams CJ: Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 56: 628-638, 2001.
- 3) Sibley GS: Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses: a review. *Cancer* 82: 433-438, 1998.
- 4) Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, et al: Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 973-985, 2001.
- 5) Smythe WR: Treatment of Stage I and II non small cell lung cancer. *Cancer Control* 8: 318-325, 2001.
- 6) Qiao X, Tullgren O, Lax I, et al: The role of radiotherapy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 41: 1-11, 2003.
- 7) Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, et al: Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 117: 358-364, 2000.
- 8) Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 340: 265-271, 1999.
- 9) Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al: Computed tomography guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 656-670, 2001.
- 10) Nagata Y, Nagoro Y, Aoki T, et al: Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 1041-1046, 2002.
- 11) Onishi H, Araki T, Shirato H, et al: Stereotactic hypofractionated high dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma. Clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi-institutional study. *Cancer* 101: 1623-1631, 2004.
- 12) Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al: Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 323-329, 1999.
- 13) Tsujino K, Hirota S, Endo M, et al: Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 110-115, 2003.
- 14) Martel MK, Haken RK, Hazuka MB, et al: Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 575-581, 1994.
- 15) Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, et al: Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiation Oncol* 44: 17-22, 1997.
- 16) Oetzel D, Schraube P, Hensley F, et al: Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 455-460, 1995.
- 17) Kwa SL, Lebesque JV, Theuvs JC, et al: Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: An analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 1-9, 1998.
- 18) Niibe Y, Karasawa K, Kaizu T, et al: Three dimensional conformal radiation therapy for lung tumors using a middle fraction size: preliminary results. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 15: 17-21, 2003.
- 19) Fay M, Tan A, Fisher R, et al: Dose-volume histogram analysis as predictor of radiation pneumonitis in primary lung cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 1355-1367, 2005.
- 20) Vujaskovic Z and Groen HJ: TGF-beta, radiation-induced pulmonary injury and lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 511-516, 2000.
- 21) Fu XL, Huang H, Bentel G, et al: Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V_{30} and transforming growth factor- α . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 899-908, 2001.

Amrubicin for non-small-cell lung cancer and small-cell lung cancer

Takayasu Kurata · Isamu Okamoto · Kenji Tamura · Masahiro Fukuoka

Received: 28 May 2007 / Accepted: 12 June 2007 / Published online: 13 July 2007
© Springer Science + Business Media, LLC 2007

Summary Amrubicin is a totally synthetic anthracycline anticancer drug and a potent topoisomerase II inhibitor. Recently, amrubicin was approved in Japan for the treatment of small- and non-small-cell lung cancers (SCLC and NSCLC). Here, we review the efficacy and toxicities of amrubicin monotherapy and amrubicin in combination with cisplatin for extensive-disease SCLC (ED-SCLC), and of amrubicin monotherapy for advanced NSCLC, as observed in the clinical trials. Recommended dosage for previously untreated advanced NSCLC was 45 mg/m²/day by intravenous administration for 3 days. Dose-limiting toxicities were leucopenia, thrombocytopenia, and gastrointestinal disturbance. Response rate was 27.9% for advanced NSCLC, and 75.8% for ED-SCLC with a median survival time (MST) of 11.7 months. Recommended dosage of amrubicin was 40 mg/m²/day in combination with cisplatin at 60 mg/m²/day, with MST of 13.6 months and 1-year survival rate of 56.1%. In sensitive or refractory relapsed SCLC, response rate was 52 and 50%, progression-free survival was 4.2 and 2.6 months, overall survival was 11.6 and 10.3 months, and 1-year survival rate was 46 and 40%, respectively. These results are promising for the treatment of both NSCLC and SCLC. Further clinical trials will clarify the status of amrubicin in the treatment of lung cancer.

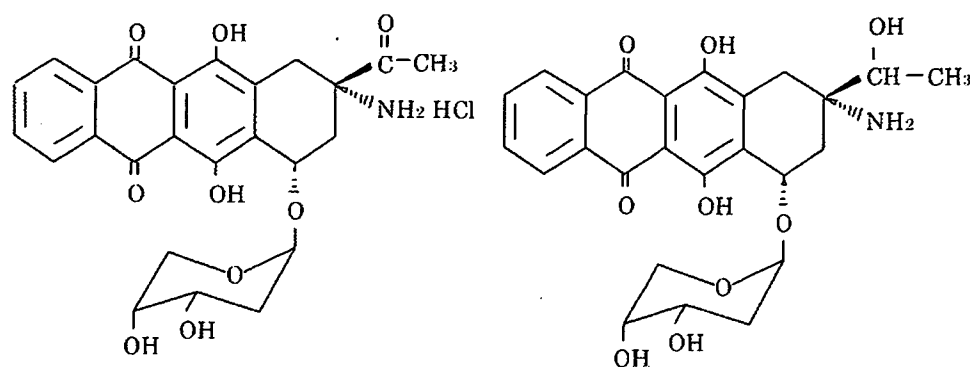
Keywords Amrubicin · Anthracycline · Topoisomerase II inhibitor · Non-small-cell lung cancer · Small-cell lung cancer

Introduction

Amrubicin is a totally synthetic anthracycline anticancer drug based on doxorubicin, of which the hydroxyl group at position 9 has been replaced by an amino group in amrubicin to enhance the efficacy. This new derivative is believed to exhibit its antitumor effect through metabolic reduction in tumor cells and conversion to the active metabolite amrubicinol, which inhibits cell growth about 200 times as potently as the parent compound (Fig. 1), [1, 2] unlike other anthracycline anticancer drugs, such as doxorubicin, in which the metabolites are considered to have a weaker antitumor effect than the parent compound. In comparison with doxorubicin in vivo, amrubicin was shown to have a more potent antitumor effect and lower toxic effects on the heart, a site of delayed toxicity with doxorubicin, and on the liver and kidneys [3, 4]. In vivo comparison between single dose and repeated doses of amrubicin over five consecutive days in antitumor effects on several cell lines revealed superior antitumor effect for 5-day administration, demonstrating schedule dependence (Table 1) [5]. With respect to the mechanism of action, amrubicin seems to act on topoisomerase II, stabilizing a cleavable complex [6]. As for clinical trials, a single-dose phase I study was first performed in patients with various types of previously treated malignant tumors. Adverse events that were defined as dose-limiting toxicities (DLTs) were hematologic, including leukopenia, thrombocytopenia, and anemia; the maximum tolerated dose (MTD) was 130 mg/m², and the recommended dose for phase II clinical studies was set at 100 mg/m² [7]. Next, a phase I clinical study using five-consecutive-day administration was performed in patients with various types of previously treated malignant tumors. As expected, the DLT was myelosuppression, while the MTD was 25 mg/m² with a total dose of

T. Kurata (✉) · I. Okamoto · K. Tamura · M. Fukuoka
Department of Medical Oncology,
Kinki University School of Medicine,
377-2 Ohno-Higashi, Osaka-Sayama,
Osaka 589-8511, Japan
e-mail: ttc002@poh.osaka-med.ac.jp

Fig. 1 Chemical structures of amrubicin hydrochloride (*left*) and amrubicinol (*right*)



125 mg/m². However, because a clear tumor shrinking effect was not seen in any subject in this study,[8] subsequent repeated 5-day administration studies were not carried out. On the other hand, Feld et al. performed a clinical study of another anthracycline antitumor drug, epirubicin, for the treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC), and reported higher response rate in three-consecutive-day administration than in single-dose administration [9]. Based on these findings and in consideration of convenience in practical therapy, a regimen of repeated doses for three consecutive days came to be recommended for amrubicin as well. This article reviews the clinical studies of amrubicin for the treatment of NSCLC and small-cell lung cancer (SCLC) that have already been completed and suggests a course for investigations in the future.

Non-small-cell lung cancer

Two single-dose phase II clinical studies of amrubicin for the treatment of NSCLC were conducted. First, an early phase II study targeted previously untreated NSCLC, starting with a dose of 100 mg/m² every 3 weeks. Adverse events in 16 subjects initially enrolled were mild, and the study was therefore continued in additional 26 subjects at an increased dose of 120 mg/m². Among 14 evaluable subjects of the initial 16, 1 subject (7.1%) had a partial response (PR), and among 20 evaluable subjects of the additional 26 after dose increase, 5 subjects (25%) had PR. Following these promising results, a late phase-II study was conducted for previously untreated NSCLC at a dose of

120 mg/m². A total of 62 patients were enrolled, but contrary to expectations only 6 subjects had PR, for an overall response rate of 9.7% [in: New Drug Approval Package (in Japanese) http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g020402/37009000_21400AMZ00465_x100_1.pdf, p501–510, p517–523, p524–532].

Prior to these studies, no phase I studies involving the recommended course of repeated administration over 3 days had been performed. Therefore, a phase I/II study on previously untreated NSCLC was conducted [10]. A dosage of 40 mg/m²/day (total dose of 120 mg/m²) was established for level 1, and was increased to 45 and 50 mg/m²/day for levels 2 and 3, respectively. Four patients each were enrolled at dosage levels 1 and 2, and 5 patients at level 3 [10]. At level 3, grade 4 adverse events persisting 4 days or longer were leukopenia in two of five subjects and neutropenia in five of five subjects. Adverse events higher than grade 3 were thrombocytopenia in two of five subjects and anemia in two of five subjects. Non-hematologic grade 3 adverse events seen in one subject each were nausea/vomiting and melena. Grade 4 hematemesis was also seen in one subject. The DLTs were leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and gastrointestinal disturbances, and so 50 mg/m² was considered to be the MTD [10]. The recommended dosage for phase II studies was considered to be 45 mg/m²/day. Additional 15 evaluable patients were registered for the study at this dosage, and 7 of the total 28 subjects had PR, with an overall response rate of 25%. These results of amrubicin monotherapy for NSCLC were essentially as promising as the results for other novel

Table 1 Effects of multiple administrations of amrubicin on the growth of human tumor xenografts

Dose	Schedule	Minimum T/C (%)							
		Lung carcinoma		Stomach carcinoma					
		LX-1	QG-56	SC-2	SC-7	SC-9	St-4	St-15	4-1ST
25 mg/kg	Once	43	44	46	59	59	29	39	11
7.5 mg/kg	5 qd	31 ^a	38	36	37	37	29	24 ^a	13

^a 7.5 mg/kg daily for 5 days shows significantly superior growth inhibition over single 25 mg/kg dose ($p < 0.05$)

antitumor drugs, such as paclitaxel, launched in the 1990s [10]. Additional phase II studies were conducted to further ascertain efficacy and safety, at a dosage of 45 mg/m²/day for three consecutive days every 3 weeks (Table 2) [11]. A total of 61 patients (45 males) were enrolled (median age, 65 years; range, 33 to 75 years), and the majority of subjects had a performance status (PS) of 0 to 1. All subjects were evaluable for both efficacy and safety. One subject had a complete response (CR) and 16 subjects had PR, with an overall response rate of 27.9%. Among toxicities, hematologic toxicities were observed frequently. Higher than grade 3 leukopenia and thrombocytopenia were seen in 52.5 and 14.8% of the subjects, respectively. Neutropenia was seen in 72.1%, and anemia in 23.0%. Non-hematologic adverse events were mild, including higher than grade 3 nausea/vomiting in 4.9% and anorexia in 4.9% (Table 3). In three subjects, interstitial pneumonitis that had developed before enrollment was exacerbated during the study, and two of these subjects died. The median survival time (MST) was 11.3 months and 1-year survival rate 47.7% (Table 4) [11]. These results of overall response rates and survival are comparable to those achieved with standard two-drug combination therapy containing a platinum agent for advanced NSCLC. At present, results of clinical trials of combination therapy using amrubicin plus other drugs to evaluate effects on NSCLC have not yet been reported. It is urgent that we explore combination therapy using amrubicin with other drugs that are known to be effective in the treatment of NSCLC, but it is also important that we clarify the position of amrubicin in the practical treatment of NSCLC.

Small-cell lung cancer

A single-dose phase II study of amrubicin in patients with SCLC, previously treated or untreated, was performed similarly to the NSCLC studies. The dose was started at 100 mg/m² and increased to 120 mg/m² during the study. Eleven patients were enrolled (7 at 100 mg/m²), of whom ten had previously been treated. Two of the 6 evaluable

Table 2 Phase II studies of amrubicin in previously untreated advanced NSCLC: patient characteristics

Characteristics	Value
No. of eligible patients	61
Sex (male/female)	45/16
Age, median years (range)	65 (33–75)
Histology (adenocarcinoma/squamous/large cell)	33/26/2
Stage (IIIA/IIIB/IV)	8/19/34
PS (0/1/2)	19/39/3
No. of institutions	16

Table 3 Phase II studies of amrubicin in previously untreated advanced NSCLC: toxicities

Toxicity	No. of patients	Frequency (%)	
		>Gr. 1	≥Gr. 3
Anemia	61	78.7	23.0
Leukopenia	61	91.8	52.5
Neutropenia	61	96.7	72.1
Thrombocytopenia	61	44.3	14.8
Anorexia	61	70.5	4.9
Nausea/vomiting	61	57.4	4.9
Diarrhea	61	9.8	0
Alopecia	60	71.7	1.7

subjects treated with 100 mg/m² had PR, but no response was seen in any of the 4 subjects treated with 120 mg/m². Overall, 2 of the ten subjects had PR, for a response rate of 20%. The main adverse event was myelotoxicity. Grade 4 thrombocytopenia was seen in 4 of the 11 subjects (3 treated with 100 mg/m²). In order to ascertain the efficacy of amrubicin in SCLC more accurately, a late phase II study in previously untreated patients with advanced SCLC was conducted at a dosage of 45 mg/m²/day for three consecutive days at 3-week intervals. From an ethical standpoint, this study was designed such that if a tumor shrinkage of 25% or more (measured bilaterally) after one course, or 50% or more after two courses of amrubicin was not obtained, the patient would immediately be switched to the standard therapeutic mode of a combination of cisplatin and etoposide. A total of 35 patients were enrolled, and among the 33 evaluable subjects 3 had CR and 22 had PR, for an overall response rate of 75.8% (CR rate 9.1%). The MST was 11.7 months, the 1-year survival rate 48.5%, and the 2-year survival rate 20.2% (Table 4) [12]. Because a promising result of monotherapy had been obtained, a phase I/II combination therapy clinical study for previously untreated advanced SCLC was performed using cisplatin, a drug that currently plays a central role in SCLC chemotherapy, and the results were reported by Ohe et al [13]. In level 1, the dosage of amrubicin was 40 mg/m²/day for three consecutive days, and the dose of cisplatin was 60 mg/m² (day 1); in levels 2 and 3 the dosage of amrubicin was 45 mg/m²/day and the doses of cisplatin were 60 mg/m² and 80 mg/m², respectively. The courses were administered at 3-week intervals. DLTs, consisting of febrile neutropenia, grade 4 neutropenia persisting 4 days or more, and constipation, were seen in all three subjects enrolled at level 2. Therefore, the dosages at level 2 were considered the MTD, and the recommended dosage for the phase II part of the study was determined to be 40 mg/m²/day for amrubicin with 60 mg/m² cisplatin. Then the phase II study was conducted in 41 subjects at that recommended dosage.

Table 4 Phase II study of amrubicin in previously untreated patients with lung cancer

Study	No. of eligible patients	Response	MST	1-yr survival	2-yr survival
NSCLC	61	27.9%	11.3 months	47.7%	26.5%
ED-SCLC	33	75.8%	11.7 months	48.5%	20.2%

NSCLC, non-small cell lung cancer

ED-SCLC, extensive disease-small cell lung cancer

The response rate was 87.8%, with a CR rate of 9.8%, and the MST and 1-year survival rate were reported to be 13.6 months and 56.1%, respectively [13]. With respect to the treatment status, 78% of the subjects were able to undergo 4 or more courses as scheduled, but there were nine subjects (22%) in whom treatment had to be terminated because no effect was seen in two patients and adverse events (gastric ulcer, neutropenia, thrombocytopenia, febrile neutropenia, hyponatremia, etc) occurred in seven patients. The dosage had to be decreased during treatment in 39 (23%) of the total 178 cycles. Almost all of the decreases involved a reduction in the dosage of amrubicin, to 30 mg/m²/day in 12 (7%) of these cycles. Adverse events were higher than grade 3 leukopenia (65.9%), neutropenia (95.1%), thrombocytopenia (24.4%), and anemia (51.2%). Higher than grade 3 non-hematologic adverse events were anorexia (31.7%), nausea (19.5%), constipation (7.3%), vomiting (4.9%), and diarrhea (4.9%).

A recent Japanese study (Japan Clinical Oncology Group: JCOG 9511) comparing the combination of cisplatin and irinotecan hydrochloride (CPT-11) with the combination of cisplatin and etoposide in the treatment of ED-SCLC showed a significant advantage in overall survival favoring the combination of cisplatin/CPT-11 [14]. As the results obtained in this phase I/II study of the combination of cisplatin and amrubicin may be equal to or better than the results of cisplatin/CPT-11 combination therapy, JCOG is planning a randomized phase III study to compare the combinations of cisplatin/amrubicin and cisplatin/CPT-11 therapy for previously untreated ED-SCLC.

Relapsed SCLC

While amrubicin monotherapy was highly effective for previously untreated SCLC, no study had been conducted to evaluate the efficacy in the treatment of relapsed SCLC. As such, a phase II study was conducted in patients with relapsed disease who had previously received one or two regimens including at least one regimen of platinum-based chemotherapy [15]. Sixty patients were enrolled in this multicenter study, comprising 44 sensitive cases in which CR or PR was observed with the previous chemotherapy and the disease was then shown to have progressed or relapsed at least 60 days after the final dosing in the

previous chemotherapy, and 16 refractory cases in which the disease progressed within 60 days after the final dosing in the previous chemotherapy. In consideration of bone marrow exhaustion associated with the previous therapy, four or more courses of administration at the 40 mg/m² level for three consecutive days were repeated at 3-week intervals.

The response rate was 52% (95% CI: 38–65%). The progression-free survival, overall survival, and 1-year survival rate were 3.9 months, 11.2 months, and 44.1%, respectively. In sensitive cases, the response rate was 52% (95% CI: 37–67%), and the progression-free survival, overall survival, and 1-year survival rate were 4.2 months, 11.6 months, and 45.5%, respectively. In refractory cases, the response rate was 50% (95% CI: 25–75%), and the progression-free survival, overall survival, and 1-year survival rate were 2.6 months, 10.3 months, and 40.3%, respectively (Table 5) [15]. Common adverse events were hematologic toxicities, including grade 3–4 neutropenia (83.3%), leucopenia (70.0%), anemia (33.3%), thrombocytopenia (20.0%), and febrile neutropenia (5%). Non-hematologic adverse events included grade 3–4 anorexia (15%) and asthenia (15%) [15].

Based on the results of this study, the efficacy of monotherapy for relapsed SCLC was compared in the response rate. In sensitive cases, the response rate was highest 52% (23/44) with amrubicin, followed by 28% (18/63), 19% (9/47), 18% (30/168), and 17% (7/41) with irinotecan, docetaxel, topotecan, and vinorelbine, respectively: a promising result for amrubicin. In refractory cases, the response rate was highest 50% (8/16) with amrubicin, followed by 29% (7/24), 14% (5/38), 8% (6/75), 3% (1/28), and 0% (0/8) with paclitaxel, gemcitabine, topotecan, irinotecan, and vinorelbine, respectively (Table 6) [16]. The survival variables were compared with the results from a past study of topotecan [17]. The CR rate, PR rate, progression-free survival, and overall survival were 2.3%, 50%, 4.2 months, and 11.6 months in the amrubicin group, versus 0%, 24.3%, 3.3 months, and 6.3 months in the topotecan group, respectively, showing a favorable result of amrubicin.

Amrubicin showed a comparable response rate in sensitive and refractory cases; however, as the present study involved only Japanese patients, it is desirable to conduct clinical studies overseas to confirm the efficacy.